

ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER EN URUGUAY

Riera, Nadia ¹; **Parada, Andrés** ¹; **Peñalba, Florencia** ¹; **Elgul, Nabila** ¹; **Pittini, Álvaro** ²; **Carlos, Meyer** ³; **Cawen, María Laura** ³; **Ferrari, Laureiro**; **Alonso, Maria Isabel** ³; **Malvasio** ³; **Berois, Nora** ²; **Osinaga, Eduardo** ²; **Iraola, Gregorio** ^{1,4}

1 Laboratorio de Genómica Microbiana, Insitut Pasteur de Montevideo

2 Laboratorio de Glicobiología e Inmunología Tumoral, Insitut Pasteur de Montevideo

3 Departamento de Oncología, Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay

4 Wellcome Sanger Institute

Las terapias utilizando como blanco los puntos de control inmunológicos (como PD-1/PDL-1 y CTLA4) han revolucionado la medicina y el tratamiento del cáncer avanzado. Recientemente, se ha evidenciado un rol del microbioma intestinal en esta respuesta. Este vínculo, aún pobremente caracterizado en humanos, evidencia una ventana de oportunidad para identificar biomarcadores de respuesta así como nuevas terapias. El desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas requiere comprender este vínculo, sin embargo, el microbioma intestinal está altamente influenciado por factores ambientales y la región geográfica. En este trabajo evaluamos la composición del microbioma intestinal de pacientes oncológicos uruguayos antes y después del comienzo de la inmunoterapia. Veintitrés pacientes oncológicos fueron reclutados para participar en este estudio de diferentes centros hospitalarios del país. Utilizando metagenómica por shotgun comparamos las comunidades microbianas, las familias de genes y las rutas metabólicas de pacientes oncológicos (n=16) con una cohorte uruguaya sana (n=68). Se encontraron diferencias en la abundancia relativa de 48 bacterias y 1.548 vías metabólicas en pacientes oncológicos con respecto a la cohorte control. Entre ellas *Flavonifractor plautii* y *Intestinimonas butyriciproducens* se encontraron en mayor abundancia en pacientes oncológicos. Identificamos genes asociados a la producción de isobutanol a partir de piruvato en mayor abundancia en la cohorte sana. Actualmente estamos comparando los resultados de la cohorte de pacientes uruguayos con los disponibles en las bases de datos de estudios de otros países (n=382). Estos resultados pueden impulsar el desarrollo de biomarcadores como nuevas herramientas de predicción de respuesta así como de potenciales probióticos como intervenciones complementarias.

Palabras clave: microbioma, metagenómica, puntos de control inmunitario